

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Aggiornamento delle Linee Guida di Medicina di Laboratorio: Raccomandazioni del GdS EBLM SIPMeL

Updating Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations by SIPMeL EBLM Working Group

Piero CAPPELLETTI¹*, Romolo M. DORIZZI², Maria Caterina MACONI³ a nome del GdS EBLM SIPMeL

¹Patologia Clinica ASFO Pordenone, Pordenone, Italia; ²SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia; ³Azienda Sanitaria Locale Alessandria, Alessandria, Italia

*Autore di contatto: Piero Cappelletti, via Vespucci 4, 33170 Pordenone, Italia. E-mail: pie.cappelletti@gmail.com

RIASSUNTO

La manutenzione delle Linee Guida (LG) è considerata fondamentale per la loro efficacia ma, in generale, il loro aggiornamento è un aspetto piuttosto trascurato, perché è un processo iterativo che richiede sia risorse sia tempo. Anche le Raccomandazioni Metodologiche SIPMeL non affrontano il tema della revisione delle Linee Guida per la pratica della Medicina di Laboratorio (LGLM). Sulla base dei suggerimenti di letteratura il GdS EBLM SIPMeL propone raccomandazioni per la revisione delle LGLM: 1) gli eventi-chiave per la revisione delle LGLM dovrebbero essere individuati durante il loro sviluppo e formalizzazione: principalmente essi dovrebbero consistere in nuove evidenze di letteratura, sia in campo diagnostico sia clinico; nuovi biomarcatori, metodi e strumenti disponibili; nuovi percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali; nuove politiche e normative sanitarie; 2) gli eventi-chiave dovrebbero essere monitorati continuamente o almeno a cadenza regolare; 3) sulla base del loro impatto (rilevanza clinica o organizzativa) dovrebbe essere decisa una revisione totale o parziale della LGLM oppure un semplice aggiornamento/aggiustamento di singole raccomandazioni; 4) almeno ogni cinque anni il gruppo promotore della LGLM dovrebbe effettuare una formale rivalutazione della LGLM per decidere se essa mantiene la propria efficacia, se debba sottostare a una revisione/aggiornamento totale o parziale oppure se essa non abbia più rilevanza e debba essere ritirata; 5) il percorso di revisione/aggiornamento dovrebbe seguire i passaggi descritti per la produzione *ex novo* di LGLM.

(Per citare questo articolo: Cappelletti P, Dorizzi RM, Maconi MC; GdS EBLM SIPMeL. Aggiornamento delle Linee Guida di Medicina di Laboratorio: Raccomandazioni del GdS EBLM SIPMeL. Riv Ital Med Lab 2023 Apr 06. DOI: 10.23736/S1825-859X.23.00180-9)

SUMMARY

The maintenance of the Guidelines is considered crucial for their effectiveness but, in general, their updating is a rather neglected aspect, because it is an iterative process that is both resource-intensive and time-consuming. Even the SIPMeL Methodological Recommendations for the Laboratory Medicine practice Guidelines (LGLM) do not address the issue of the updating. On the basis of suggestions from the literature, the SIPMeL EBLM Working Group proposes Recommendations for the Updating of the LGLMs: 1) the key events for the updating of the LGLMs should be identified during their development and formalization: mainly they should consist of new literature evidence, both in the diagnostic and clinical fields; new biomarkers, methods and instruments available; new diagnostic, therapeutic and care pathways; new health policies and regulations; 2) key events should be monitored continuously or at least on a regular basis; 3) on the basis of their impact (clinical or organizational relevance) a total or partial updating of the whole LGLM or a simple refreshment of single Recommendations should be decided; 4) at least every 5 years,

the LGLM Promoting Group should carry out a formal re-evaluation of the LGLM to decide whether it retains its effectiveness, whether it should undergo a total or partial update/refreshment or whether it is no longer relevant and should be withdrawn; 5) the update process should follow the steps described for LGLM ex-novo production.

Key words: Laboratory medicine; Guidelines; Updating.

Linee Guida per la Pratica di Laboratorio

Il rapporto tra Linee Guida (LG) e Medicina di Laboratorio (ML) — la quale per definizione fornisce informazioni cliniche e consulenza per la salute degli esseri umani attraverso una variegata e complessa rete di mezzi tecnici e disciplinari su materiali di provenienza umana¹ — può realizzarsi in duplice forma.²

Da un lato, ML produce Linee Guida per la (buona) Pratica di Laboratorio (LGLM nella terminologia SIPMeL; *Laboratory Medicine Practice Guidelines*, LMPG nella terminologia americana),³ rivolte principalmente a fornire valutazioni di accuratezza diagnostica e di *guidance* dell'intero percorso del *Total Testing Process*.⁴ Le LMPG contengono "evidenze" disponibili anche per la pratica clinica e costituiscono di per sé basi strutturate per le *Clinical Practice Guidelines* (CPG).

Dall'altro lato, ML può partecipare ai gruppi multidisciplinari e multiprofessionali che producono CPG.² Il valore della Medicina di Laboratorio nel processo diagnostico è stato definitivamente sancito dal documento dello IOM del 2015 *Improving Diagnosis in Healthcare*.⁵ Tuttavia il ruolo della ML nella produzione di CPG appare limitato, come testimoniato da Aakre *et al.*^{6,7} e più recentemente da Sun *et al.*⁸

Secondo lo stesso IOM la diagnosi non è un obiettivo primario delle CPG e le linee guida sugli esami diagnostici rappresentano una minoranza delle raccomandazioni e spesso hanno livelli di evidenza più bassi rispetto alle CPG relative al trattamento. Aakre *et al.*⁶ hanno sviluppato una *checklist* degli 80 aspetti (33 nella fase pre-analitica, 37 nella fase analitica e 10 nella fase post-analitica) degli esami di laboratorio che le CPG dovevano comprendere. Solo un terzo (33%) degli item previsti nella *checklist* era presente in dodici CPG relative a patologie importanti come nefropatia cronica, diabete, tireopatia, infarto del miocardio, cancro della prostata e mieloma multiplo. La percentuale degli item che erano contenuti nelle CPG elaborate da un gruppo che comprendeva un professionista di laboratorio era statisticamente maggiore (43% vs. 28%; P=0,04%) alla percentuale dei casi in cui il gruppo non lo compren-

deva. Lo stesso gruppo estende la valutazione della LG dedicate all'infarto del miocardio pubblicate tra il 2011 e il 2013 e ha rilevato che molto spesso non era considerata la differenza di genere e il rischio di risultati falsi positivi e negativi per interferenze come emolisi e anticorpi eterofili, autoanticorpi e macro-troponina.⁷ Sun *et al.*⁸ hanno affrontato da una angolazione diversa le conseguenze della descrizione delle caratteristiche delle prestazioni analitiche e di 1299 *biomarker* in 599 articoli pubblicati dal 1 gennaio 2006 al 1 gennaio 2016 in cinque giornali ad elevato impatto come *The Lancet* (*impact factor* = 202,73); *New England Journal of Medicine* (176,07), *JAMA* (157,3), *Annals of Internal Medicine* (51,59) *Ploese Medicine* (11,61). Tra gli articoli dedicati alla troponina I solo il 35% riportava il nome del produttore della strumentazione impiegata e il 93% delle 41 pubblicazioni che non la riportavano aveva studiato pazienti di numerosi centri diversi e quindi si può condividere la preoccupazione degli autori dell'articolo che i risultati di troponina I fossero stati ottenuti con metodi diversi. Se nella pratica clinica è impiegato per la troponina I (o per qualunque altro *biomarker*) lo stesso *cutoff* raccomandato da un articolo di letteratura o da una CPG che ha utilizzato un metodo diverso, il paziente può essere misclassificato. Si sottoscrive ancora una volta quanto sostenuto da Sun *et al.* che l'assenza d'informazioni sulle caratteristiche delle prestazioni analitiche come limiti di sensibilità e imprecisione può impedire ai ricercatori di replicare i risultati ottenuti in precedenza e ai clinici di impiegare correttamente una CGP basata su una letteratura metodologicamente inadeguata. Nello stesso articolo gli autori hanno aggiunto che "*Inclusion of the names of the manufacturers of biomarkers represents an opportunity to improve the reporting of clinical studies*". Anche recentemente abbiamo ribadito l'importanza di indicare il metodo (non solo la tecnologia) nei referti di *biomarker*.^{9,10}

Secondo lo IOM,⁵ infine, la maggioranza delle prove scientifiche su tutti gli esami diagnostici sono tipicamente concentrati sulla loro accuratezza e non sull'impatto che hanno sull'*outcome* del paziente. Diventa pertanto difficile sviluppare LG che informano i clinici sul ruolo degli esami nel percorso diagnostico.

LGLM e SIPMeL

Per dare sostanza alla partecipazione alle CPG e per fornire adeguata *guidance* nell'operatività laboratoristica di tutti i giorni, SIPMeL si è impegnata da molto tempo nella stesura di LGLM, approntando nel 2017 uno specifico spazio nel sito della Società e curandone gli aspetti metodologici e procedurali.¹¹

I riferimenti generali sono il documento dello IOM del 2011 *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*¹² e il già ricordato documento di AACC/NACB del 2014 *Standard Operating Procedures for Preparing, Publishing and Revising National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines*.³ Le Raccomandazioni Metodologiche SIPMeL¹¹ affrontano i temi della produzione ex novo di linee guida o della procedura *adopt & adapt*, degli strumenti metodologici AGREE II e Revisioni Sistematiche (SR), della gradazione della forza delle raccomandazioni e delle prove di efficacia e, infine, il processo di produzione ed approvazione delle LGLM societarie.

Tuttavia, le Raccomandazioni Metodologiche non affrontano il tema della Revisione delle LGLM. Il Documento IOM di riferimento,¹² viceversa, affronta al punto 8 il tema dell'*updating* specificando che:

- fin dalla data di approvazione delle LG, dovrebbe essere prevista la data di una revisione sistematica delle evidenze e la data dell'aggiornamento delle LG;
- la letteratura dovrebbe essere monitorata continuamente per identificare le nuove evidenze potenzialmente rilevanti;
- un aggiornamento delle LG dovrebbe avvenire quando le nuove evidenze suggeriscono la necessità di modificare le raccomandazioni clinicamente importanti.

Il punto 8 del documento IOM¹² è ripreso integralmente dal documento dell'NACB del 2014 che ha commentato che NACB e AACC si sarebbero impegnate a seguire questi standard "*when practical*".

Attualmente, il sito SIPMeL contiene 38 LGLM, di cui 20 con più di 7 anni di anzianità, e 9 in via di sviluppo o in revisione, tutte da più di 8 anni (1 attende la revisione da 20 anni).⁹ Sembra venuto il momento per SIPMeL di richiedere formalmente agli estensori/GdS che hanno prodotto LGLM più di cinque anni fa di valutare l'opportunità di un aggiornamento, anche parziale, delle LGLM e di suggerire una procedura di revisione.

Problematiche dell'aggiornamento delle LG

La manutenzione delle LG è considerata fondamentale per la loro efficacia^{12, 13} ma, in generale, il loro aggiornamento

è un aspetto trascurato. Il problema centrale è che l'aggiornamento delle LG è un processo iterativo che richiede molte risorse e molto tempo. Una ricerca sistematica irlandese,¹⁴ supportata dall'*Health Research Board (HRB)*, è in corso d'opera per definire quale sia l'adeguato investimento di risorse che i produttori di LG devono prevedere.

Nel 2011 Alonso-Coello *et al.* per *The Updating Guidelines Working Group* hanno inviato un questionario di 28 item a 69 membri del *Guidelines International Network* e a 37 istituzioni, la maggior parte comprese nel database del *U.S. National Guideline Clearinghouse*.¹⁵ Quarantaquattro istituzioni hanno risposto al questionario (tasso di risposta del 42%) ma nell'analisi finale sono stati inclusi solo 39 questionari. Trentasei istituzioni (92%) hanno riferito di aver aggiornato le loro linee guida. Trentuno istituzioni (86%) hanno una procedura formale per aggiornare le proprie linee guida e 19 (53%) hanno una procedura formale per decidere quando una linea guida diventa obsoleta. Le istituzioni descrivono il processo come moderatamente rigoroso (36%) o riconoscono che potrebbe certamente esserlo di più (36%). Ventidue istituzioni (61%) avvisano gli utenti delle linee guida sul loro sito Web quando una linea guida ha più di tre o cinque anni o quando c'è il rischio che sia obsoleta.

Venticinque istituzioni (64%) sostengono il concetto di "linee guida viventi", che vengono continuamente monitorate e aggiornate. Questo tipo di *updating* era considerato da Alonso-Coello *et al.* nel 2011 troppo costoso in termini di risorse e di tempo e poteva rappresentare una opzione viabile in campi con ritmo di aggiornamento molto rapidi come l'AIDS, la gestione del rischio cardiovascolare e il cancro di mammella. Anche un editoriale di questo giornale del 2020 segnalava che i limiti della costruzione lenta e complicata di revisioni sistematiche, meta-analisi e LG spesso già vecchie al momento della pubblicazione avevano incoraggiato la preparazione di *living systematic review (LRS)* e di *living Guidelines* che erano continuamente aggiornate, mano a mano che nuove "evidenze" rilevanti diventavano disponibili. Tale delicata e complessa creazione di una materia "vivente" richiedeva nuovi metodi di costruzione, di validazione e, soprattutto, di disseminazione come sofisticati algoritmi in grado di imparare con un ottimale mix di impegno umano e informatico (*online platform, linked data, machine learning*).¹⁶ Il COVID-19 ha sconvolto tempi e metodi della formazione delle evidenze (e delle conseguenti linee guida), della loro pubblicazione e, in particolare, del loro aggiornamento come dimostrato dall'esperienza condotta da una Task Force di 31 organizzazioni professionali australiane costituita nel marzo 2020 che ha esaminato le evidenze disponibili e ha

aggiornato settimanalmente le linee guida per la gestione del COVID-19 e le ha disseminate attraverso le fonti tradizionali e i social media.¹⁷ Fino a quel momento gli ambiti in cui erano state sperimentate le LG viventi erano poco numerosi anche se dedicati a condizioni/situazioni mediche molto rilevanti (ictus, diabete, salute della madre e del nascituro, trauma cerebrale severo, sclerosi multipla).¹⁸⁻²² Le linee guida viventi recenti stanno diventando brevi e concentrate su quesiti specifici e per mantenere la loro qualità è necessario avere strumenti non solo per produrle ma anche per aggiornarle.²²

Nella ricerca di Alonso-Coello *et al.*,¹³ infine, solo diciotto istituzioni (46%) hanno in programma di progettare un protocollo per migliorare il loro processo di aggiornamento delle linee guida e 21 (54%) sono disposte a condividere risorse con altre organizzazioni. La maggior parte delle grandi organizzazioni che producono CPG (ad esempio l'*American College of Physicians* o la *US Preventive Services Task Force*) indicano che le linee guida dovrebbero essere aggiornate ogni cinque anni, altre (come il *National Institute for Health and Care Excellence* inglese o il *National Clinical Effectiveness Committee* irlandese) ogni tre anni. Una ricerca sistematica del 2014, che ha esaminato 35 manuali metodologici per LG sul tema dell'*updating*, ha dato i seguenti risultati.²³ La maggior parte dei manuali (97%) si concentra principalmente sullo sviluppo di LG, con informazioni molto variabili sull'aggiornamento. Le linee guida per l'identificazione di nuove prove e la metodologia per valutare la necessità di un aggiornamento sono descritte rispettivamente in 11 (31.4%) e otto manuali (22.8%). Il tempo di aggiornamento da due a tre anni è il più frequente (40%). La maggior parte dei manuali non fornisce una guida per la ricerca della letteratura, la selezione delle evidenze, la valutazione, la sintesi e la revisione esterna del processo di aggiornamento. Tuttavia, la decisione di aggiornare le LG dipende principalmente da fattori diversi dai tempi predefiniti, quali il volume e il potenziale impatto di nuove ricerche pubblicate sull'argomento, l'impatto clinico ed economico e le risorse disponibili per aggiornare una LG. Per questo motivo, si propone di abbandonare l'aggiornamento delle LG sulla base di un periodo di tempo predefinito (3-5 anni) e di passare a criteri di priorità derivanti dalle nuove evidenze.¹⁴

Ancora nel 2001 Shekelle *et al.*,²⁴ partendo dal presupposto che sebbene stesse aumentando il consenso sui metodi per lo sviluppo di LG basate sull'evidenza era prestata meno attenzione al processo per valutare quando le linee guida dovessero essere aggiornate, scriveva un fondamentale contributo dal titolo "*When should clinical*

guidelines be updated?" In esso si sosteneva che piuttosto che prevedere revisioni di LG a tempi predeterminati, che avrebbero potuto portare a spreco di risorse, era preferibile individuare le ragioni per l'aggiornamento delle LG nella comparsa di nuove prove di efficacia o cambiamenti delle stesse nel rapporto rischi/benefici, nelle modifiche dei valori attribuiti alle evidenze in relazione al conflitto tra esiti clinici ed economici o alla centralità del paziente, nelle variazioni delle risorse disponibili per l'assistenza sanitaria e nei miglioramenti nelle prestazioni sanitarie sotto il profilo preventivo, diagnostico o terapeutico che hanno reso la pratica clinica ottimale anche senza l'impiego di LG.

Shekelle *et al.*²⁴ offrivano anche un modello per valutare se le LG necessitino di revisione. Il primo passo è l'identificazione di nuove evidenze sufficienti a promuovere una revisione di LG. Il modello propone che un gruppo multidisciplinare di esperti, principalmente reclutato dal gruppo di sviluppo della linea guida originale ma non solo, esamini le raccomandazioni selezionate all'interno della LG alla luce di nuove evidenze e/o condizioni di applicazione pratica. Le ricerche potrebbero inizialmente focalizzarsi su *review*, editoriali e commenti (indicatori "sentinella"), nuove LG sull'argomento e articoli che fanno riferimento alle precedenti LG. Questo processo sarebbe poi integrato da ricerche bibliografiche esaustive (SR), quando necessario. Il passo successivo è una valutazione indipendente se le nuove evidenze o gli interventi identificati siano sufficientemente importanti da invalidare le raccomandazioni della LG. In alcuni casi le nuove informazioni forniranno prove d'immediata evidenza che le raccomandazioni della LG non sono più valide (ad esempio un RCT). In altri casi, tuttavia, la valutazione richiederà necessariamente un giudizio più equilibrato, che coinvolga sia esperti dell'argomento sia generalisti con esperienza nello sviluppo di LG. Inoltre, andrà valutato, con lo stesso metodo, se tutta la LG o solo parte delle raccomandazioni in essa contenute sia da modificare.

Molte organizzazioni che si occupano di LG hanno poi seguito questa strada, anche formalizzando il processo. Recentemente, ad esempio, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), stabilisce nel Manuale dedicato allo sviluppo delle LG¹³ che la sorveglianza delle LG deve essere continua e proattiva per assicurare che esse siano sempre attuali e accurate e deve monitorare gli eventi-chiave, giudicati rilevanti e individuati fin dalla nascita di quella specifica LG. Gli eventi-chiave possono essere: nuovi studi che modificano le evidenze e influenzano le raccomandazioni di una LG; cambiamenti sostanziali nella politica sanitaria o nella legislazione; sviluppo di LG che contraddicono le raccomandazioni di un'altra LG; ritiro di

un farmaco o nuovo farmaco sostitutivo. La sorveglianza è attuata da esperti in specifiche aree, talora con un'ulteriore raccolta d'informazioni (come il coinvolgimento di altri gruppi, interni o esterni al processo NICE, o più raramente di *stakeholder*; revisioni sistematiche della letteratura; altre informazioni organizzative o normative). A questo punto una LG può subire una completa revisione (*updating*) con la definizione di un nuovo ambito (*scope*) della LG oppure con una parziale modifica dell'ambito riguardante solo l'area interessata al cambiamento delle raccomandazioni. In ogni caso il percorso segue il metodo e il processo seguito per lo sviluppo ex novo di una LG. Talora è sufficiente in aggiornamento (*refreshing*) delle Raccomandazioni, nel caso di correzioni/aggiunte di riferimenti ad altre LG, modifiche delle condizioni organizzative o di mercato, integrazioni di politica o normativa sanitaria, adeguamento alla pratica corrente (risorse di nuova introduzione o non più disponibili), nuovo linguaggio della LG adeguato alla centralità del paziente.

Una guida per la revisione/aggiornamento delle LGLM

Tenuto conto della peculiarità delle LGLM che focalizzano l'esame diagnostico nella sua relazione da un lato con il metodo analitico che lo produce e dall'altro con gli esiti, seppur mediati, che produce, alcune raccomandazioni per la loro revisione/aggiornamento possono essere suggerite.

Negli ambiti in cui le evidenze sono rese disponibili in tempi sempre più rapidi occorre aggiornare le LG in modo vivente o comunque rapido sempre mantenendo un metodo rigoroso e trasparente in particolare quando le LG hanno delle implicazioni sulla pratica clinica e sulla salute pubblica. La trasparenza richiede che siano segnalate le raccomandazioni basate su evidenze di basso livello e anche gli ambiti in cui questa carenza di evidenze di buona qualità suggeriscano/richiedano che la ricerca si orienti in quella direzione come dimostrato recentemente nel caso degli esami di laboratorio di qualità inadeguata immessi sul mercato negli anni scorsi.²⁵

1) Gli eventi-chiave per la revisione/aggiornamento delle LGLM dovrebbero essere individuati durante il loro sviluppo e formalizzazione: principalmente essi dovrebbero consistere in nuove evidenze di letteratura, sia in campo diagnostico sia clinico; nuovi biomarcatori, metodi e strumenti disponibili; nuovi percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali; nuove politiche e normative sanitarie.

2) Gli eventi-chiave dovrebbero essere monitorati continuamente o almeno a cadenza regolare (preferibilmente ogni anno e almeno con una ricerca su PubMed).

3) Sulla base del loro impatto sulle LGLM (rilevanza clinica e/o organizzativa) dovrebbe essere decisa una revisione totale o parziale della LGLM, con rivalutazione dell'ambito, oppure un semplice aggiornamento/aggiustamento di singole Raccomandazioni.

4) Almeno ogni 5 anni il Gruppo promotore della LGLM dovrebbe effettuare una formale rivalutazione della LGLM per decidere se essa mantiene la propria efficacia, se debba essere oggetto di una revisione/aggiornamento totale o parziale oppure se essa non abbia più rilevanza e debba essere ritirata.

5) Il percorso di revisione/aggiornamento dovrebbe seguire i passaggi descritti per la produzione ex novo di LGLM.⁹

Bibliografia

1. Cappelletti P. Medicina di Laboratorio. Riv Ital Med Lab 2022;18:1-6.
2. Cappelletti P Linee guida e SIPMeL. Riv Ital Med Lab 2015;11:185-90.
3. NACB. Standard Operating Procedures for Preparing, Publishing and Revising National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Including Review and Approval of External Society/Organization Guidelines for Endorsement and Support by AACCC/NACB 2014 [Internet]. Disponibile alla pagina https://www.aacc.org/-/media/Files/AACC-Academy/NACB/Newsletters/NACB_LMPG_SOP_Jan_2014.pdf?la=en&hash=7C1CABE9804031724D290CA7BC21BBCC1D179599 [citato 20 gennaio 2023].
4. Cappelletti P. Brain-to-brain loop 2020: è ancora utile il ciclo di Lundberg? Riv Ital Lab Med 2017;13:127-33.
5. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Improving Diagnosis in Health Care. Washington (DC): National Academies Press; 2015.
6. Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Barth JH, Baum H, Collinson P, et al. Critical review of laboratory investigations in clinical practice guidelines: proposals for the description of investigation. Clin Chem Lab Med 2013;51:1217-26.
7. Aakre KM, Langlois MR, Barth JH, Misra S, Watine J, Oosterhuis WP. The quality of laboratory aspects of troponin testing in clinical practice guidelines and consensus documents needs to be improved. Clin Chim Acta 2014;437:58-61.
8. Sun Q, Welsh KJ, Bruns DE, Sacks DB, Zhao Z. Inadequate Reporting of Analytical Characteristics of Biomarkers Used in Clinical Research: A Threat to Interpretation and Replication of Study Findings. Clin Chem 2019;65:1554-62.
9. Dorizzi RM, Maltoni P, Sgarzani C, Torello M, Montanari F. Spurious results for total and free prostate-specific antigen (PSA); sometimes really "a riddle wrapped in a mystery inside an enigma". Clin Chem Lab Med 2022;60:e91-4.
10. Torello M, Dorizzi RM. Prolattina e infertilità. Riv Ital Med Lab 2022;18:119-24.
11. Linee Guida di Medicina di Laboratorio (LGLM) – Metodologia 20/01/2018 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.sipmel.it/it/lineeguida/metodologia/110439> [citato 20 gennaio 2023].
12. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. IOM. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington DC: The National Academies Press; 2011.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Developing NICE guidelines: the manual 2014. Update 2022. [Internet] Disponibile

alla pagina: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction> [citato 20 gennaio 2023].

14. Cardwell K, Quigley J, Clyne B, *et al.* Processes for updating guidelines: protocol for a systematic review [version 1; peer review: 1 approved with reservations]. HRB Open Res 2021;4:116.

15. Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS; Updating Guidelines Working Group. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey. *Implement Sci* 2011;6:107.

16. Cappelletti P, Bizzaro N, Dorizzi RM. COVID-19: come cambiano ricerca, pubblicazioni e linee guida. *Riv Ital Med Lab* 2020;16:79–82.

17. Tendal B, Vogel JP, McDonald S, Norris S, Cumpston M, White H, *et al.*; National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Weekly updates of national living evidence-based guidelines: methods for the Australian living guidelines for care of people with COVID-19. *J Clin Epidemiol* 2021;131:11–21.

18. English C, Bayley M, Hill K, Langhorne P, Molag M, Ranta A, *et al.* Bringing stroke clinical guidelines to life. *Int J Stroke* 2019;14:337–9.

19. White H, Tendal B, Elliott J, Turner T, Andrikopoulos S, Zoungas S. Breathing life into Australian diabetes clinical guidelines. *Med J Aust* 2020;212:250–251.e1.

20. Vogel JP, Dowswell T, Lewin S, Bonet M, Hampson L, Kellie F, *et al.* Developing and applying a ‘living guidelines’ approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001683.

21. Hawryluk GW, Rubiano AM, Totten AM, O’Reilly C, Ullman JS, Bratton SL, *et al.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery* 2020;87:427–34.

22. Pielenz C, Schneider M, Salveridou-Hof E, Flick M, Gaigl G, Khorikyan-Ghazari N, *et al.* From conventional to living guidelines - faster updates for better informed guidance? A scoping review. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2022;174:20–31.

23. Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci* 2014;9:3.

24. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ* 2001;323:155–7.

25. El Mikati IK, Morgan RL, Murad MH, Sultan S, Falck-Ytter Y, Mustafa RA. Testing guidelines during times of crisis: challenges and limitations of developing rapid and living guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2023;S1198-743X(23)00045-9. [Epub Ahead of print].

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—Per questo tipo di studio non è richiesto l’inserimento di alcuna dichiarazione relativa agli studi effettuati su esseri umani e animali.

Consenso informato.—Per questo tipo di studio non è richiesto in consenso informato.

Publicato online: 6 aprile 2023. - Accettato: 9 marzo 2023. - Ricevuto: 8 marzo 2023.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.